

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

346

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul CASANOVA

Ancien Interne de l'Hôpital de Caen

Né le 12 Novembre 1929, à Corte (Corse)

Présentée et soutenue publiquement le

196

UN CAS DE
LIPODYSTROPHIE INTESTINALE
OU SYNDROME DE WHIPPLE

Président : M. Ch. DEBRAY, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1962

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul CASANOVA

Ancien Interne de l'Hôpital de Caen

Né le 12 Novembre 1929, à Corte (Corse)

Présentée et soutenue publiquement le

196

UN CAS DE
LIPODYSTROPHIE INTESTINALE
OU SYNDROME DE WHIPPLE

Président : M. Ch. DEBRAY, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1962



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
» » (Prof. à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof. à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Beaujon	SICARD (A.)
Cochin	N...
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Pitié	CORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N...
Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Broussais	SOULIÉ (P.)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Anatomie	DEBEYRE	Clinique	{ GRASSET (J.)
		obstétricale . .	{ MAYER (M.)
			{ RAVINA (J.)
Clinique chirurgicale . .	{ ABOULKER (P.)	Clinique	{ DESVIGNES (P.)
	{ AMELINE (A.) <i>pr. s. ch.</i>	ophtalmologique	{ OFFRET (G.)
	{ HUGHIER (J.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	{ OLIVIER (C.)	Clin. pédiatrique	
	{ PADOVANI (P.)	et puériculture	LAPLANE (R.)
	{ POILLEUX (F.)	Clinique	
Clinique médicale	{ ROUX (M.)	psychiatrique .	BARUK (H.)
	{ VERNE (J.-M.)	Clinique	
	{ DOMART (A.)	urologique . . .	KUSS (R.)
	{ PERRAULT (M.)	Médecine légale	GAULTIER
	{ RAMBERT (P.)		
	{ THIEFFRY (S.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	{ Mme BEURLAND (H.),
	{ Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
	{ Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
	{ QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

En témoignage d'amour

A MON FILS

A MON PERE, A MA MERE

Faible témoignage de gratitude et
d'affection

A MON FRERE, A MA SOEUR

A MES PARENTS ET AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552023_0029

A Monsieur le Professeur Charles DEBRAY
Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
d'Hydrologie Thérapeutique et Climatologie

En hommage de très haute
reconnaissance pour l'honneur
qu'il nous fait d'accepter la
présidence de cette thèse.

Aux membres de notre jury.

Au Docteur Jacques L'HIRONDEL
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Médecin des Hôpitaux de Caen

Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le
témoignage de notre reconnaissance
pour ses conseils bienveillants.

Au Docteur André VALLA
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Chef de Clinique de la Faculté de Médecine de Paris
Médecin Assistant des Hôpitaux de Caen

Qu'il trouve ici l'expression de notre
gratitude pour la délicatesse et la
bienveillance avec lesquelles il nous
a donné tant d'utiles conseils.

Au Docteur Joseph ROUSSELOT
Docteur en Médecine et Pharmacie
Licencié es Sciences
Professeur à l'Ecole de Médecine de Caen

Avec l'expression de notre respectueuse
reconnaissance pour ses conseils
bienveillants.

A nos Maîtres des Hôpitaux de Caen et de la Faculté
de Médecine de Paris.

UN CAS DE LIPODYSTROPHIE INTESTINALE

OU SYNDROME DE WHIPPLE

-:-:-:-:-

P L A N

-:-:-:-:-

	<u>Pages</u>
- INTRODUCTION	I
- HISTORIQUE	2
I - DE CAS PRESENTE - SON OBSERVATION	4
- Clinique	4
- Biologie	II
Tableau des examens biologiques..	I4-I5
- Anatomie Pathologique.....	I6
Les biopsies	I6
II - ETUDE ANALYTIQUE	20
- Clinique	20
- Biologie	27
- Radiologie	34
- Evolution - Traitement	35
- Anatomie Pathologique.....	38
- Diagnostic	45
- Pathogénie	48
III - CONCLUSION	52
IV - BIBLIOGRAPHIE	56

-:-:-:-:-

I N T R O D U C T I O N

--:--:--:--:--:--:--:--:--:--

En 1907, WHIPPLE décrit une maladie appelée lipodystrophie intestinale ou lipogranulomatose.

Cette maladie se présente cliniquement comme une stéatorrhée, mais dans le cadre des stéatorrhées, elle se distingue par des caractères anatomiques particuliers : la muqueuse du grêle et les ganglions mésentériques comportent des macrophages chargés d'une substance prenant la coloration de l'acide périodique de Schiff (periodic Acid Schiff = PAS).

Nous nous proposons de rapporter dans ce travail, une nouvelle observation de Maladie de WHIPPLE, recueillie dans le Service de Gastro-entérologie du Dr. Jacques L'HIRONDEL.

Cette observation nous semble présenter un certain intérêt, puisque c'est de propos délibéré, après avoir lu les observations récentes, que nous avons pensé que notre malade serait atteint de maladie de WHIPPLE, et que nous avons demandé, une biopsie jéjunale et une biopsie des ganglions mésentériques qui confirma le diagnostic.

Après cette observation, nous ferons une revue générale de la littérature sur cette affection qui jusqu'à ces dernières années paraissait exceptionnelle, mais qui semble en fait; beaucoup plus fréquente qu'on ne le croit.

--:--:--:--:--

maladies de WHIPPLE.

- En 1960, RUTISHAUSER fait une revue de 113 cas.

- A cette époque en France, BERNIER, GEFEROY, DELORS publient nos premiers cas.

- Actuellement, les cas se multiplient, atteignant 140 environ, le diagnostic est le plus souvent fait grâce à la laparotomie et quelques fois par la sonde biopsique jéjunale : mais la maladie reste redoutable et la pathogénie n'est toujours pas précisée.

-:-:-:-:-

I - LE CAS PRESENTE - SON OBSERVATION

-:-:-:-:-

C L I N I Q U E

M. C... Raymond, 34 ans, ouvrier agricole, de constitution moyenne, avait fait son service militaire en 1946, et n'avait jamais été malade jusque là.

I. Les seuls antécédents notables sont :

1°) en 1950, des ARTHRALGIES diffuses atteignant les épaules, les poignets, les genoux et qui persistent un certain temps, malgré un traitement banal.

2°) en 1957, une TUBERCULOSE PULMONAIRE du sommet gauche qui est traitée pendant 8 mois par le traitement triple : P.A.S. - Rimifon - Streptomycine; mais déjà à cette époque, existent quelques épisodes diarrhéiques, qui n'attirent pas l'attention.

II. En fait, la maladie se manifeste pour la première fois en Janvier 1960 :

Le 18 Janvier, le malade est hospitalisé à COULANCES dans le Service du Docteur ISNARD.

Il souffre à ce moment d'une diarrhée très importante de 10 à 12 selles, liquides, blanchâtres, chaque jour. L'amaigrissement est considérable, la température oscille entre 37°5 et 38°. Le foie est nettement augmenté de volume.

Il existe une anémie à 2.500.000 globules rouges et leucocytose à 6.500.

La vitesse de sédimentation est à 10/35.

L'exploration fonctionnelle hépatique est sensiblement normale :

Réaction de MAC LAGAN	: I D° VERNES
Réaction de KUNKEL	: 15° D° VERNES
Réaction de GROS	: 1,45
Réaction de WUNDERLY	: 0,40
Réaction de HANGER	: + +
Cholestérol Total	: I gr.26 o/oo
Urée	: 0,920/1
Taux de prothrombine	: 100 %

L'examen des selles ne montre ni B.K., ni parasites, mais la présence de sang.

L'examen radiologique du colon est pratiqué, le compte-rendu est le suivant :

"Pas d'anomalies morphologiques qui paraissent expliquer la présence de sang dans les selles. En réplétion, le colon ascendant est assez marécageux et pourrait étant donné la clinique correspondre à une Tuberculose Colique; toutefois après la selle, l'image redevient normale".

Devant cette diarrhée fécale, sans cause organique apparente on retient en s'appuyant sur les antécédents de Tuberculose pulmonaire, le diagnostic de tuberculose intestinale; et le malade est soumis au traitement anti-tuberculeux, de Janvier à Mai 1960. A l'arrêt du traitement, le malade est passé de 48 kgs à 53 kgs la diarrhée a presque disparu, l'anémie est réparée : 4.000.000 globules rouges, 10.000 globules blancs, mais la vitesse de sédimentation reste accélérée : 34/66.

De Mai à Octobre, l'état du malade reste stationnaire.

III. Mais en Novembre 1960, survient la deuxième poussée de la maladie qui va entraîner l'hospitalisation du malade à CAEN.

L'état général est voisin de la cachexie; le malade anorexique asthénique, frappé par sa pâleur et son aspect dénutri, la diarrhée persiste à 3 selles jaunâtres par jour, le poids est à 40 kgs 700.

L'examen note :

Appareil digestif :

- Langue propre.
- Abdomen souple dans son ensemble; on ne perçoit pas de masse abdominale. Le foie est légèrement augmenté de volume, sensible à la pression. La rate n'est pas palpable.

Appareil cardio-vasculaire :

- Les bruits du coeur sont normaux.
- La tension artérielle est à 10/5.
- le pouls à 110.

Appareil pulmonaire :

- Petite submatité de la base gauche, en regard de la pleurésie signalée par la radiographie pulmonaire de l'hôpital de Coutances. Devant cette diarrhée profuse, fébrile, avec considérable atteinte de l'état général, on élimine successivement :
- un cancer recto colique par la rectoscopie et le lavement baryté.
- une tuberculose intestinale et une iléite régionale devant l'aspect normal de la dernière anse grêle.
- une amibiase car l'examen parasitologique après réactivation ne montre que quelques oeufs de Trichocephales.

Le diagnostic qui nous paraît le plus probable est celui de Sprue Nostras.

En effet à la diarrhée s'associe un syndrome de carence protéique, une anémie normochrome, une moelle riche et une épreuve à la vitamine B 12 marquée qui montre un déficit d'absorption (0,4 % au lieu de 10 à 30 %) que l'adjonction de facteur intrinsèque ne corrige pas : mais les épreuves de digestibilité courantes ne montrent aucun signe biologique de déficit gastrique, intestinal ou pancréatique.

Faute d'avoir un diagnostic précis à porter et dans la crainte de passer à côté d'une amibiase intestinale, nous entreprenons un traitement émetinien dont le résultat est spectaculaire. En quelques jours, les selles se normalisent, l'état général se répare et le malade quitte le service le 4 Janvier 1961; émettant 3 selles moulées par jour; son poids atteint 44 kgs.

IV. Cette amélioration ne durera guère et le 27 Janvier, une nouvelle poussée diarrhéique survient qui entraîne à l'hôpital de GISORS une nouvelle cure émetinienne dont le succès est encore une fois total sur la diarrhée.

L'état général cependant reste précaire. La diarrhée réapparaît en Mars, le diagnostic de Tuberculose Intestinale est encore une fois porté, le malade reçoit streptomycine et Rimifon mais sans résultat.

V. Le 21 Avril 1961, il entre pour la deuxième fois dans notre Service.

La diarrhée est remarquable, non par le nombre de selles (3 à 4) mais par leur volume, leur aspect blanc grisâtre, leur fétidité.

une sprue et dans le cadre de celle-ci spécialement vers une maladie de WHIPPLE, mais l'aggravation du malade ne nous laisse guère le temps de spéculer et devant la gravité de son état (il est presque agonique) nous nous décidons à employer la corticothérapie associée aux transfusions; on renverse presque miraculeusement la situation. La diarrhée disparaît, l'appétit et les forces reviennent.

Le malade allant mieux, nous avons tous loisirs pour l'examiner; malheureusement il n'est plus en poussée et bien de ces examens, de ce fait, resteront sans valeur.

- Le transit baryté nous permet d'éliminer une iléite régionale bien que la dernière anse grêle soit invisible sur les clichés.
- Le lavement baryté affirme l'intégrité du caecum.
- La péritonéoscopie montre l'absence de formation péritonéale, l'aspect normal du foie, l'absence d'adhérences et de tumeurs intestinales.
- L'examen des selles ne révèle toujours pas de parasites.
- Bien que les selles soient - après Corticothérapie, tout à fait normales, leur abondance les premiers jours, l'altération de l'état général, la tétanie, l'anémie, le défaut d'absorption de la vitamine B 12 marquée, la guérison par la Corticothérapie, nous font encore une fois retenir le diagnostic de stéatorrhée. Comme notre attention a été attirée par des publications récentes concernant la maladie de WHIPPLE, et que nous ne disposions pas de matériel nécessaire pour faire une biopsie jéjunale, nous avons confié le malade au chirurgien pour biopsie du grêle et des adénopathies mésentériques.

L'examen anatomique confirme notre hypothèse clinique en révélant les aspects caractéristiques de la maladie.

Notre malade reste hospitalisé du 21 Avril 61 au 3 Juin 61.

Pendant toute cette période il reçoit 30 mg de Delta-Cortisone, à la sortie la Delta-Cortisone est arrêtée.

VI. En Novembre 1961, nous convoquons ce malade pour contrôle.

Nous disposons en effet cette fois de corps radioactifs.

-:-:-

B I C L O G I E

I) Les fonctions gastriques

La radiographie montrait un estomac petit, sans anomalies organiques, le tubage à l'Histamine, pratiqué par deux fois (Nov. 60 & Mai 61) montrait une achlorhydrie.

II) Les fonctions pancréatiques

L'épreuve de digestibilité (14 Déc. 60) montrait une absence de fibres musculaires.

Le tubage duodénal après sécrétine I V, donnait une sécrétion pancréatique dans les trente secondes qui suivirent l'injection de sécrétine; le taux de lipase et de trypsine était satisfaisant. L'Amylasémie était à 72 unités et l'Amylasurie à 12 unités.

III) Les fonctions intestinales

A) Radio-Cinétique

Le transit baryté du 20 Mai 61, montre un aspect dilué granuleux de la baryte; on a l'impression d'un grêle atone, sans contractions, toujours rempli, stasique, c'est l'aspect radiologique que l'on rencontre dans les stéatorrhées qu'elle qu'en soit la cause.

B) Les fonctions d'absorption du grêle

I°) Les glucides et leur absorption

L'hyperglycémie provoquée orale, pratiquée en Novembre 61, montre une courbe aplatie avec flèche d'hyperglycémie peu élevée

7 h 45 0,88

8 h 15 1,11

8 h 45 1,15

9 h 15 0,91

9 h 45 0,88

L'épreuve au d_XYLOSE

Montre une Xylosémie à 0,26 gr et une xylosurie à 5 gr. 46 soit 21,8 % du Xylose ingéré.

2°) Les lipides et leur absorption

La lipémie était à 3 gr. 95. Le cholestérol total à 1 gr. 26 en période évolutive (Janvier 60), puis en période de rémission à 1 gr. 84 avec un cholestérol estérifié à 1 gr. 40, ce qui donne un rapport :

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = 0,76$$

Les selles étaient graisseuses en période de poussée, mais nous n'avons pas pu pratiquer de dosage à ce moment-là. En période de rémission en Novembre 61, la stéatorrhée était normale à 4 gr. 65. L'épreuve à la Trioléïne marquée à l'Iode I3I a montré en période de rémission 16 %, 26 %, 22 % de la dose ingérée dans les 4^o 5^o et 6^o heures et 0,6 % de la dose ingérée dans l'excrétion fécale. Nous n'avons pas pratiqué l'épreuve à la Vitamine A.

3°) Les Protides et leur Absorption

Le taux des protides suivait l'évolution de la maladie. Le taux le plus bas était de 60 gr. en Novembre 60 (en poussée). L'électrophorèse montrait une baisse de l'Albumine à 44 gr. et une légère augmentation des alphas 2 et des bêtas globulines (14.12) avec rapport A/G = 0,79.

4°) L'épreuve à la B₁₂ marquée

montrait une élimination à 2,1 % en Décembre 60 et la même épreuve pratiquée avec adjonction de facteur intrinsèque donnait une élimination de 0,4 %.

5°) Les Electrolytes. La Calcémie

Les ionogrammes répétés nous ont permis d'équilibrer le malade en période évolutive; ils n'ont pas montré d'anomalies particulières. Une crise de Tétanie, nous a amené à doser le calcium que nous avons trouvé à 98 mg le lendemain de la crise; les radiographies osseuses n'ont pas montré d'images d'ostéomalacie.

IV) Les fonctions hépatiques

Tests de Flocculation : Gros 1,45 Hanger + +

B.S.P. après 15 minutes : 13 %

B.S.P. après 45 minutes : traces

Bilirubine conjuguée : Néant

Bilirubine libre : 3 mg o/oo

Bilirubine totale : 3 mg o/oo

Cholestérol total : 1 gr. 26 en Janvier 60

0 gr. 80 en Septembre 60

V) Hématologie

L'anémie était hypochrome 0,87, 0,94, 0,95 et légèrement normochrome 1,02, 1,05.

La leucocytose était à 6 ou 7.000 G.B. avec un maximum de 10.000 G.B. sans éosinophiles.

Le taux des plaquettes était de 231.000.

La moelle pratiquée par deux fois, était riche, sans éléments anormaux.

VI) Les fonctions rénales

L'urée variait de 0,25 à 0,92.

Le culot urinaire était normal, ainsi que l'examen cyto-bactériologique.

Date	Formu- les	V.S.	Iono- gram	Protid	Lipid	Glucid	Selle	Epreu- v. hép.	Autres épreuves ou tests	Poids
Janv. 1960	2.500.000 GR 6.500 GB	10/35	Uré 0,12		Cholest.T. I gr.26		B.K=0 sang= +	Mac Lagan I Gros I,45 Hanger ++		48 kgs
Févr. 1960		29/63					Para- sites= 0			
Mai 1960	4.000.000 GR 10.000 GB 0,87 VG 76 neutro. 2 éosino.	54/66								53 kgs
Sept. 1960	3.000.000 GR 4.750 GB	13/32 13/45			Cholest.T. 0,80			Mac Lagan IO Gros I,70 Hanger		47 kgs
Nov. 1960	3.500.000 GR 7.400 GB 0,95 VG	15/35	Urée C,53 Na. 53. K:150 D:275	Pro: 60gr Albu 44gr Glob. 1:11 2:14 B:12 Y:19 F. A = C,79						40 kgs 500
Déc. 1960	4.600.000 GR 6.200 GB 1,03 VG	11/39					Coli- bacil. non path. Paras. 0		Elim.2 IO/O de B I2 marquée Elim. 0,4 % de B I2 + Fact. Intrin.Tubage his- tamine acétylhydrie	

Dates	Formu- les	V.S.	Ionogramme	Protide	Lipides	Glucides	Selles	Epreuves hép.	ou tests	Poids
Avril 1961	1.800.000 GR 6.150 CB 0,94 VG 34 % Hb 78 Neutro. I éosino. 4.700.000 GR 6.700 CB 1,02 VG	c/22	Urée: 0,74 Na: 2,95 K: 215 D: 274,5	Prot. T 73gr,5					Calcémie 98 mg Transit grêle : atone stasique	36 kgs ICC
Mai 1961	3.200.000 GR 6.200 CB 1,00 VG 3.600.000 GR 4.800 CB 1,05 VG		Urée: 0,70	Prot. T 83gr.			Staphy. pathog.	Mac La- gan: 5 Grcs : 3cc, 7 Hanger-	Tub. his- tam ach- lorhydrie Elimine I, 7% de Bi2 mar- quée	36 kgs 700
Juin 1961	4.300.000 GR 5.400 GB I VG		Urée: 0,53 Urée: 0,32	Prot. T 81gr.			Cclibac. non pathog.			43 kgs 450
Ncv. 1961	5.100.000 GR 7.800 GB 0,98 VG 100 % Hb 74 neutro. I éosino. 0 baso. 231.000 plaquettes	31/52	Urée: 0,25 Na: 3,20 K: 215 D: 2,91	Prot. T 74gr.	Lip. T 3,95gr. Cholest. T: 1,84g Choles. E: 1,40 gr. RCT CE = 0,76	Hyperglyc. orale : 0,88 I, II I, 15 0,91 0,98	Parasites 0 Stéator 4,65 grs Créatcr. II, 2 CC	BSP après I 9': 13 % après 45': traces Bilirub. conj. néant libre 3 mgc/100 Tot. 3 mgc/100		

Lipide	Glucose
Tricléine marquée I <u>131</u> 11,26 à 22 % de la dose ingé- rée dans les 4, 5 et 6ème heure et 0,6 % de la dose ingérée dans l'excré- tion fécale	Xylosemie 0,26 GR Xylosurie 5gr,46 soit 21,8% du xylose ingéré

ANATOMIE PATHOLOGIQUEBIOPSIE INTESTINALE

Le fragment biopsique intestinal comprend un petit segment du jéjunum. La séreuse est normale. Les couches musculieuses sont bien constituées. La sous-muqueuse est faite d'un tissu conjonctif lâche qui contient des vaisseaux, artérioles, et vénules à structure histologique normale; la seule anomalie est la présence de quelques très rares histiocytes P A S positifs, à noyau volumineux, arrondi, à protoplasme très réduit et coloré en rouge par le réactif de Schiff.

La muqueuse surtout retient l'attention. Les villosités sont épaissies; leur revêtement cellulaire est fait de cellules à plateau strié et de nombreuses cellules caliciformes; les glandes de LIEBERKUHN apparaissent normales.

C'est dans le chorion muqueux que siègent les lésions. Dans le stroma des villosités et plus encore à la base des villosités, au voisinage de la muscularis mucosae, on observe, en plus de fibroblastes normaux, des cellules macrophagiques d'un type spécial. Elles sont volumineuses, arrondies ou polygonales par pression réciproque; leur noyau est petit, central ou légèrement périphérique, finement structuré, ovalaire, souvent chiffonné; leur cytoplasme est bourré de vacuoles arrondies, de tailles variables, à contenu légèrement jaunâtre, ce qui donne à ces éléments un aspect spumeux.

La coloration de Mac Manus montre que les vacuoles contiennent une substance P A S positive. Par cette coloration, les cellules les plus proches de la musculaire mucosae prennent un aspect muriforme,

tellement elles contiennent de granulations. Elles sont d'un rouge violacé, différent du rouge vif, du mucus des cellules caliciformes. A l'extrémité des villosités, les histiocytes apparaissent beaucoup moins spumeux; ils contiennent aussi de la substance P A S positive, mais les grains sont beaucoup moins nombreux et plus petits.

BIOPSIE GANGLIONNAIRE

Le ganglion mésentérique est gros comme un pois.

Il est entouré d'une coque fibreuse épaisse. L'architecture est effacée mais encore reconnaissable.

Les follicules lymphoïdes sont disparus. Les sinus sont en grande partie oblitérés, et le tissu lymphoïde est atrophié.

On retrouve dans la trame ganglionnaire et plus particulièrement dans les sinus, les mêmes cellules spumeuses observées sur les coupes de jéjunum.

Il existe en outre de grosses cellules adipeuses et souvent dans leur voisinage, des cellules d'aspect xanthomateux nettement différentes des cellules spumeuses précédemment décrites.

Enfin çà et là, on trouve des cellules géantes de résorption.

BIOPSIE HEPATIQUE

Le fragment biopsique du foie intéresse uniquement les travées hépatiques. Les hépatocytes ont des noyaux inégaux de taille, assez bien structurés, leur protoplasme est abondant, finement granuleux, il ne contient pas de substance P A S positive, il ne montre pas de signes de stéatose.

Les sinus sont d'un calibre normal et les cellules de KUPFFER qui les bordent, apparaissent sensiblement normales, dépourvues de substance P A S positive.

BIOPSIE PANCREATIQUE

Le pancréas est sensiblement normal. Les ilots glandulaires sont séparés par des bandes fibreuses assez épaissies. Les acini et les ilots de LANGERHANS sont normaux.

N.B. Il est regrettable que la coloration des graisses n'ait pu être faite; les fragments très petits, ont été entièrement traités par inclusion de paraffine.

Auteurs	Cas	Arthrites	Diarrhée	Amalgamissement	Distens. et douleurs abdominales	Masse abdominale	Pigmentation	Hypotension	Adénopathies périphériques	Sexe Homme Femme	Age	Durée
RUTISHAUSER	I13	72	106	IIC	97	18	72	72	55	92	46	3 ans
CHLARS	I2	12	9	I2	11	3	5	4	7	10	49	16 mois
H.D. Van VACTOR	I	+	+	+	+	-	-	+	-	+	60	en vie
MADDOCKS	I	+	+	+	+	-	+	+	-	+	44	?
SUGAMAN	I	+	+	+	+	+	+	-	+	+	49	?
BRODOFF	I	+	+	+	+	-	+	+	+	+	45	?
GEFFERCY & LAUMONNIER	I	+	+	+	+	-	-	+	-	+	46	7 ans
DELORD & GASTARD	I	+	+	+	+	-	-	+	+	+	46	en vie
BERNIER	I	+	+	+	+	-	-	+	-	+	35	en vie
L'HIRONDEL & VALLA (1)	I	+	+	+	+	-	+	+	-	+	34	en vie
FEINER	I	+	+	+	+	-	+	-	-	+	65	?
	I34	91	I24	I31	I17	22	80	82	63	108	+	

(1) Ce cas fait l'objet de notre thèse.

II - ETUDE ANALYTIQUE

-:-:-:-:-

SYMPTOMES & DISCUSSION

=====

Notre malade présentait de nombreuses particularités pouvant faire évoquer une maladie de WHIPPLE.

C L I N I Q U E

ANAMNESE

Dans 20 % des cas de malades atteints de Maladie de WHIPPLE, on retrouve dans les antécédents familiaux, un parent, un frère, une soeur, présentant, une maladie rhumatismale, une maladie de WHIPPLE, une affection mentale (Mongolisme, schizophrénie, tentative de suicide); un diabète dans 10 % des cas. RUTISHAUSER insiste sur les troubles de caractère qu'il rencontre sur 1/3 des malades ayant subi un examen neuro-psychiatrique, dans une série de 32 malades. Ces troubles du caractère consistent en : Irritabilité, sensibilité exagérée, affection mentale (type schizophrénie).

Enfin 1/4 des femmes atteintes de Maladie de WHIPPLE a subi une cholécystectomie pour lithiase.

C'est ainsi que GROSS-WOLLAEGGER, décrivent le cas de deux frères atteints de maladie de WHIPPLE vérifiée par biopsie. La mère et deux soeurs étaient diabétiques, une soeur était paradiabétique et atteinte de troubles mentaux qui avaient nécessité un séjour en une maison de santé. Le frère enfin, à l'âge de 36 ans avait tenté de se suicider.

PUITE et TESLUK retrouvent chez leurs malades les mêmes antécédents; on est donc frappé par l'importance de l'hérédité dans la maladie de WHIPPLE.

SEXE - La maladie de WHIPPLE, atteint principalement le sexe masculin. Nous avons noté 108 hommes pour 26 femmes.

AGE - Elle survient au milieu de la vie entre 30 et 50 ans. Pour PLUMMER et RUTISHAUSER, l'âge moyen serait de 46 ans. Les enfants sont rarement atteints; on trouve cependant le cas d'un enfant de 2 jours et le cas d'un enfant de 15 mois (FERNANDEZ-LUNA, ZAMPI et GRAEV).

DUREE - La maladie peut s'étendre sur une durée de 6 mois à 10 ans, avec des rémissions dans 80 % des cas, mais en général l'évolution se fait vers la mort, dans les 3 ans qui suivent les premières manifestations abdominales. Actuellement, on compte 17 à 20 malades en vie.

Notre malade, actuellement âgé de 34 ans, a présenté ses premiers troubles intestinaux à 30 ans.

DEBUT - Le début est imprécis, il est marqué par une asthénie, une toux sèche et persistante, mais le plus souvent par des ARTHRALGIES qui précèdent la diarrhée de plusieurs mois ou parfois de plusieurs années. Il peut s'agir de manifestations articulaires semblables à celles du Rhumatisme Articulaire Aigu, de crises articulaires répétées, le plus souvent d'une polyarthrite imitant même radiologiquement une polyarthrite chronique évolutive, avec douleurs, fièvre, mais dont l'évolution disparaît avec l'apparition des autres signes.

Les cas à fortes manifestations articulaires évolueraient lentement, de 5 à 7 ans en moyenne.

Notre malade a présenté, à l'âge de 23 ans, des arthralgies diffuses, (épaules, poignets) qu'il a trainées jusqu'à l'apparition de la diarrhée qui est apparue à l'âge de 30 ans soit 7 ans après.

La DIARRHÉE - C'est le maître symptôme, celui qui attire l'attention. Elle est signalée dans 90 % des cas, nous la retrouvons 124 fois en 134 cas.

Elle apparaît nous l'avons vu, après les arthralgies : elle peut être d'emblée importante, le plus souvent progressive.

- En période de poussée, elle est importante, de 10 à 20 selles par jour, graisseuse, lorsque ce caractère est recherché, parfois aqueuse et même sanglante ; à prédominance nocturne, tenace durant 1 à 2 mois et résistant au traitement habituel : Emétine, anti-tuberculeux, sulfamides intestinaux, pouvant entraîner le malade, dans un état de cachexie la plus complète, vers la mort.

- Mais des périodes de rémissions spontanées, facilitées semble-t-il par l'usage des corticoïdes, redonnent aux selles leur aspect normal : y compris la stéatorrhée, soulageant le malade pour plusieurs mois, parfois pour plusieurs années.

Notre malade présentait des selles molles ; légèrement plus claires que la normale. Au nombre de 10 par jour en pleine poussée, puis de 3 par jour.

Actuellement, notre malade, en voie de rémission, va à la selle normalement.

Ainsi toute diarrhée graisseuse, précédée de Polyarthrite doit faire évoquer la possibilité d'une maladie de WHIPPLE.

LES DOULEURS ABDOMINALES ET LA DISTENSION - sont aussi fréquentes 117 fois sur 134 cas.

Il peut s'agir de douleurs épigastriques post-prandiales à type de brûlures du creux épigastrique survenant 1/2 heure après certains repas.

Il peut s'agir de ballonnements post-prandiaux, de douleurs para-ombilicales droites ou gauches, ce qui fût le cas également pour notre malade; on note parfois des coliques avec météorisme.

LA MASSE ABDOMINALE - Une masse abdominale est perçue dans 21 cas sur 134 soit 20 % des cas. Elle peut être ombilicale, épigastrique ou de l'hypocondre; elle est due à l'hypertrophie des ganglions mésentériques ou à l'épaississement du Mésentère. Elle impose le plus souvent la laparotomie exploratrice.

Chez notre malade, pourtant très amaigri, lors de sa dernière poussée, nous n'avons point noté de masse abdominale, mais le chirurgien avait été frappé par l'hyperplasie des ganglions lymphatiques.

L'AMAIGRISSEMENT - Il est en règle générale, très important, pouvant atteindre jusqu'à 30 % du poids. Constant 131 fois sur 134 cas entraînant la cachexie, donnant au malade un facies concentrationnaire.

Notre malade a perdu 17 kgs en un an.

L'ASTHENIE - L'HYPOTENSION - LA PIGMENTATION - L'asthénie confine le malade au lit. L'hypotension est retrouvée 82 fois sur 134 cas, la pigmentation 80 fois sur 134. Un tel tableau ne manque pas de faire évoquer une insuffisance surrénale et amène à doser les

I7 CETOSTEROIDES, qui sont le plus souvent bas; témoins d'une insuffisance surrénale secondaire à la dénutrition.

Nous avons retrouvé ces caractères, chez notre malade : sa

T.A. était à 8 pour la maxima et à 5 pour la minima.

Nous avons été amenés à doser les I7 CETOSTEROIDES.

LES OEDEMES - L'ASCITE - LES SEREUSES

Après un certain temps d'évolution, peut apparaître des oedèmes et une ascite, dus semble-t-il à l'hypoprotidémie. Ce liquide d'Ascite est très riche en Albumine ce qui accroît encore les déperditions protidiques.

Une stéatose et même une nécrose est notée, dans certains cas, au niveau du foie; nous verrons que les cellules de KÜPPFER peuvent contenir une substance P A S positive.

PLUMMER note deux cas de cirrhose hépatique.

Nous n'avons pas noté d'oedèmes ni d'ascites chez notre malade; le foie était normal à la péritonioscopie, la ponction biopsique ne montrait pas de signes de stéatose ou de nécrose périportale.

Dans 1/3 des cas les autres séreuses peuvent être atteintes

Pleurésie, Péricardite, (diagnostic d'autopsie, le plus souvent)
Endocardite.

LES ADENOPATHIES PERIPHERIQUES

Leur fréquence, est estimée à 50 % et même à 74 % des cas pour FOROUHAR.

Leur date d'apparition est difficile à apprécier, mais il est certain qu'elles sont précoces, précédant le syndrome abdominal de plusieurs années : 4 ans pour le 3ème cas de PETERSON et KAMPMEIER : 5 ans pour le 1er cas de RUSSO; 9 à 10 ans pour le

cas de VAUX.

Ces adénopathies se situent dans de nombreux territoires axillaires, cervicaux, inguinaux, épitrocléens.

De dimensions variables, elles vont de la grosseur d'un plomb à quelques centimètres de diamètre.

Elles sont en général, fermes et mobiles sur les plans profonds.

KORSH en 1938, montre que les adénopathies périphériques présentent les lésions caractéristiques de la maladie.

UPTON en 1952, insiste sur leur large dissémination : il note la présence de macrophages P A S positifs, dans des ganglions péri-aortiques, dans des ganglions trachéo-bronchiques et même dans le tissu adipeux des surrénales et dans le Foie.

PUITE et TESLUK en 1955, montrent que le diagnostic de Maladie de WHIPPLE peut être porté par la biopsie des ganglions périphériques. L'histologie montre la présence de Macrophages P A S positifs, dans la zone corticale, une hyperplasie modérée des cellules réticulo endothéliales dans les sinus médullaires.

Ce qui montre la diffusion des lésions dans la maladie de WHIPPLE et souligne l'intérêt diagnostique des adénopathies périphériques.

LA FIEVRE

Elle est rare. 12 % des cas seulement. Elle semble due à une surinfection intestinale toujours possible.

La glossite est également rare, à l'inverse de ce que l'on voit dans la Sprue.

LA TOUX

Une toux rebelle, avec expectoration muco purulente est fréquente, elle est signalée dans de nombreuses observations, faisant évoquer une bronchite chronique, voire un asthme.

Notre malade présentait une toux sèche, rebelle, mais sans expectoration.

LA TETANIE,

Elle n'est pas rare, et se rencontre dans nombre de Malabsorptions.

Nous avons pu assister à des crises de tétanie chez notre malade.

LES HEMORRAGIES

Fréquemment signalées; elles se sont présentées chez notre malade, sous la forme d'un Moelena brun, de courte durée, évoquant une hémorragie intestinale.

B I O L O G I E

Peu nombreux sont les cas de maladie de WHIPPLE explorée systématiquement, organe par organe, et il faut attendre LAMBLING, BERNIER et TUTIN pour trouver une maladie de WHIPPLE avec exploration intestinale, suivant les données actuelles (radioisotopes).

1° - LES FONCTIONS GASTRIQUES

Elles sont explorées par deux épreuves :

1°-le tubage à l'Histamine

Il est pratiqué 20 fois sur les 61 cas repris par DICK, mais lorsqu'il est pratiqué, on note dans 80 % de ces cas-là, une achlorhyârie, fréquence plus grande que dans la Sprue.

Notre malade a subi deux tubages à l'Histamine, qui ont révélé une achlorhyârie marquée.

2°-la radiographie gastrique

Ne montre pas d'anomalies particulières dans la maladie de WHIPPLE

2° - LES FONCTIONS PANCREATIQUES

1° - Les examens coprologiques, permettent de constater qu'il existe une digestion suffisante des fibres musculaires. Ce fut le cas pour notre malade.

2° - Le tubage duodénal après sécrétine

révèle qu'il n'y a pas d'insuffisance de sécrétion externe du pancréas. La lipase est à un taux normal (> 20). Il en est de même de la Trypsine (> 7).

3° - L'Amylasémie et l'Amylasurie

permettent de trouver des taux voisins de la normale, ce qui

comme dans l'épreuve précédente, élimine à nouveau une insuffisance pancréatique externe par épithélioma ou par pancréatite chronique.

Nous avons trouvé : Amylasémie : 72 unités

Amylasurie : 12 unités.

3° - LES FONCTIONS INTESTINALES

a) Le Transit du grêle

Il élimine une affection organique telle la maladie de Crohn.

Il montre l'épaississement des plis muqueux de l'intestin grêle, au niveau du duodénum et du jéjunum, qui serait l'image radiologique pathognomonique de la Maladie de WHIPPLE.

Il peut montrer, également des images que les Anglo-Saxons appellent "Malabsorption Pattern" : flocculation de la baryte - segmentation-dilatation des anses, allongement de la durée du transit baryté.

b) Les fonctions d'absorption du grêle

Nombre d'observations citent quelques épreuves courantes. Test

à la vitamine A, Hyperglycémie provoquée orale, mais c'est grâce à LAMBLING et Collaborateurs, qu'en 1959, une maladie de WHIPPLE a pu être explorée d'une façon complète.

Nous avons essayé également d'explorer de cette façon notre malade.

I - L'absorption des sucres

Elle peut être étudiée par :

(a) L'hyperglycémie provoquée par voie orale

Cette épreuve pratiquée dans II cas par PETERSON & KAMPMEIER, montrait 7 fois, que la courbe était aplatie. LAMBLING a trouvé que la glycémie variait bien en proportion et qu'il y avait donc bonne absorption des sucres. Dans le cas que nous citons, nous avons obtenu

une courbe basse avec flèche d'Hyperglycémie peu élevée :

7 h 45	0,88
8 h 15	1,11
8 h 45	1,15
9 h 15	0,91
9 h 45	0,88

Ce qui n'est pas concluant.

(b) L'épreuve au D. Xylose

Cette épreuve permet également d'étudier l'absorption des sucres. Ce corps est employé de préférence au Glucose, car il ne serait pas transformé en Glycogène au niveau du foie, ce qui permettrait une appréciation plus juste de l'absorption.

Nous avons obtenu, en période de rémission, une xylosémie à 0 gr 26 et une xylosurie à 5 gr 46 soit 21,8 % de la quantité de xylose ingéré; ce qui nous donne un taux normal. (L'excrétion de Xylose doit normalement être supérieure à 5 gr).

II - L'absorption des Lipides. Leur étude

Les différents auteurs constatent que la lipémie est normale ou légèrement abaissée.

Nous avons obtenu une lipémie à 3,95 gr.

Il en est de même pour le cholestérol; il est normal ou bas.

Nous avons eu les taux suivants :

1 gr 26 en début de poussée, puis 0,80 en pleine poussée, actuellement où le malade est en phase de rémission, nous avons un cholestérol à peine diminué :

soit Cholestérol total : 1,84

Cholestérol estérifié : 1,40

rapport $\frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Cholestérol estérifié}} = 0,70$

LA STEATORRHEE

normalement elle doit être inférieure à 5 gr. par 24 heures. Dans la maladie de WHIPPLE on trouve des taux élevés, 10, 15, 20 gr. par 24 heures.

Cette stéatorrhée peut être visible macroscopiquement ou bien confirmée par l'examen coprologique qui montre la plus grande fréquence des acides gras et des graisses neutres par rapport aux savons.

WHIPPLE trouvait 80 % de graisses dans le poids des matières dont 50 % de graisses neutres et 30 % d'acides gras.

La stéatorrhée augmente lors des poussées de la maladie et disparaît en phase de rémission; elle semble heureusement influencée par les corticoïdes.

Deux épreuves d'absorption des lipides sont souvent pratiquées :

1° L'épreuve à la vitamine A

qui consiste à doser la quantité d'unités internationales de vitamine A, retrouvée dans le sang, pendant les heures qui suivent l'administration.

Nous n'avons pu pratiquer cette épreuve.

2° L'épreuve à la Trioleïne marquée à l'Iode I3I

L'absorption de 10 microcuries de Trioleïne marquée, nous a donné à la 4ème, 5ème et 6ème heures qui ont suivi, les pourcentages suivants :

16 % à la 4ème heure

26 % à la 5ème heure

22 % à la 6ème heure

et une excrétion de 0,6 % dans les selles.

Notre malade étant en phase de rémission, nous constatons que l'absorption ainsi que l'excrétion sont bonnes.

3° L'étude des protides et leur absorption

L'hypoprotidémie est retrouvée dans 80 % des cas surtout au détriment des albumines, et avec inversion du rapport albumines globulines. Nous avons une protidémie à 60 gr. un rapport albumines globulines à 0,79. L'électrophorèse confirme l'abaissement des albumines et montre une légère augmentation des beta globulines, parfois des alpha 2. Certains auteurs, dont STORY et PUITE en 1955, signalent une augmentation des glycoprotéines et des lipoprotéines.

La CREATORRHEE est normalement de 1 gr 20 par 24 heures. Dans la maladie de WHIPPLE elle peut être très augmentée : 2 gr., 3 gr., 4 gr. par 24 heures.

L'EPREUVE A LA SERUM ALBUMINE IODEE I31 PAR VOIE INTRA VEINEUSE

permet de constater comme pour la Trioleïne marquée, qu'en période évolutive le pourcentage fécal est très augmenté, parfois, 10 fois plus que chez le sujet témoin. Nous n'avons pu pratiquer cette épreuve, et ne pouvons conclure, étant donné que l'épreuve à la Trioleïne marquée que nous avons pratiquée a été faite en période de rémission. A la lumière de l'observation de BERNIER, qui trouvait chez son malade, une excrétion très augmentée de Trioleïne et d'Albumine iodée, avec une absorption normale, il nous est permis de penser que dans la maladie de WHIPPLE, il y a excrétion de lipides et de protides, non pas tant par malabsorption que par excrétion. C'est ainsi que BERNIER et GEFFROY parlent "d'Entropathie protido-lipido exsudative".

4° L'étude des Electrolytes

Il est fréquent de trouver une hyponatrémie, une hypokaliémie et une hyperchlorémie relative, dues à un trouble d'absorption ou à une fuite électrolytique.

L'EPREUVE AU SODIUM MARQUE (Na 24) pratiquée par BERNIER montrait un faible pourcentage d'absorption.

5° Le Calcium - L'hypocalcémie est fréquemment retrouvée, entraînant des crises de Tétanie, comme dans le cas que nous citons, et parfois une ostéomalacie avec fractures multiples, comme le montrent différents auteurs.

6° L'épreuve à la B 12 marquée avec adjonction de facteur intrinsèque, nous a montré une élimination de 0,40/0 en période évolutive, ce qui dénotait une malabsorption.

4° - LES FONCTIONS HEPATIQUES

Nous avons vu que le taux de cholestérol était souvent bas; la B.S.P. peut montrer une certaine diminution d'élimination; les tests de floculation sont plus ou moins perturbés.

La ponction biopsique du foie, peut montrer une stéatose avec sclérose périportale.

5° - LA CORTICO-SURRENALE

L'hypotension, l'asthénie, attirent l'attention et font doser les 17 ceto-stéroïdes, qui sont en général abaissés, témoins d'une insuffisance surrénale secondaire à la dénutrition.

6° - LE REIN

Il est en général indemne de lésion.

L'urée suit l'état de nutrition du malade.

Le culot urinaire ne montre pas d'altération.

Les examens cyto-bactériologiques sont stériles.

7° - HEMATOLOGIE

L'anémie est biologiquement le signe le plus constant. Il s'agit en règle générale d'une anémie hypochrome, le malade de CAGNE avait une valeur globulaire à 0,50.

Elle est parfois normochrome, un cas d'anémie macrocytaire est signalé par HENDRIX et un autre cas par GEFFROY (formule habituelle de la Sprue).

On note parfois une éosinophilie.

L'hyperleucocytose est de règle, lors des poussées, variant de 10 à 20.000 G.B.

2 cas font exception avec 24.000 et 40.000 G.B. où prédominent les lymphocytes.

La V.S. est modérément accélérée.

R A D I O L O G I E

SCOTT et HOSIE en 1955, signalaient que la caractéristique radiologique de la maladie de WHIPPLE était "l'épaississement des plis muqueux de l'intestin grêle, au niveau du duodénum et du jéjunum supérieur".

SCHATZKI, MARSHAK, MARTEL et HODGE étudièrent également la morphologie de l'intestin grêle dans la maladie de WHIPPLE. Ils montrèrent qu'on peut aussi rencontrer des images que les Anglo-Saxons appellent "Malabsorption pattern", à savoir :

- la floculation de la baryte
- la segmentation
- la dilatation des anses
- l'allongement de la durée du transit baryté,

mais que l'épaississement des plis muqueux, lorsqu'il prédominait sur l'intestin proximal et ce d'autant plus que les autres modifications du "Malabsorption pattern" n'étaient absentes, devait faire suggérer une maladie de WHIPPLE.

En effet, dans la Sprue, les lymphoses, l'amylose, il est possible de trouver un épaississement des plis muqueux, mais dans ce cas il ne prédomine pas sur l'intestin proximal.

Dans quelques cas, la radiologie a pu montrer le retour à la normale des images radiologiques, après traitement à l'ACTH et aux Corticoïdes (SCHATZKI, GROSS, WOLLAEGER, SCHAFFNER et SCHERBEL).

EVOLUTION et TRAITEMENT

La maladie de WHIPPLE peut s'étendre sur une durée variant de 6 mois à 10 ans. L'exitus survenant le plus souvent dans les 3 ans. Elle comporte des phases de rémissions, de quelques mois à plusieurs années, dans les 3/4 des cas. Certaines sont spontanées, d'autres provoquées par la thérapeutique. Durant ces rémissions, le syndrome biologique redevient normal.

Ce qui pose le problème du traitement et de son efficacité.

Jusqu'à la dernière décade, le traitement n'a guère été envisagé, puisque le diagnostic n'était le plus souvent fait qu'à l'autopsie. Actuellement, le diagnostic est plus précoce, et c'est ainsi que l'on peut compter 17 à 20 malades atteints de maladie de WHIPPLE, actuellement en vie.

LES ANTIBIOTIQUES, apportent certes un soulagement au malade, en diminuant le nombre des selles, mais ils ne semblent pas arrêter le cours de la maladie. Leur action est certainement due à la surinfection intestinale que présentent ces malades.

L'A.C.T.H. et les CORTICOÏDES

En 1955, 1956, 1957, PUITE et TESLUK, RADDNIG, WANG et JANOWITZ, malgré certains échecs, pensaient, que si ce traitement ne semblait pas spécifique, il n'en était pas moins d'un certain intérêt, puisqu'il apportait des rémissions.

Actuellement, en utilisant des biopsies jéjunales répétées par Tube de SHINER ou par la Sonde aspiration section de Ch. DEBRAY, il devient possible de constater ce que deviennent les images pathologiques de la maladie de WHIPPLE.

Ainsi Helen D. VAN VACTOR obtient une rémission par les corticoïdes mais pas de modification des images.

BRODOFF, HOFFMANN malgré 8 mois d'A.C.T.H. à 20 U puis à 10 U relayée par 30 mg de Prednisone n'obtient pas de modifications histologiques.

- Le malade de WEINER meurt après un an d'A.C.T.H. et de Prednisone 40 mg puis doses moindres.

- HARGROVE et MARION, obtiennent une rémission de 12 mois, une amélioration des images histologiques, mais les villosités restent toujours épaissies.

- Par contre GROSS-WOLLAEGER en 1959, et SCHAFFNER et SCHERBEL en 1955, JONES, BENSON, ROQUE en 1953 obtiennent des rémissions avec modifications des images histologiques.

Ainsi, JONES, BENSON et ROQUE, obtinrent après corticoïdes et A.C.T.H. une rémission de 8 ans; sous l'influence du traitement, ils montrent que trois semaines après, l'image radiologique s'améliore, que 7 semaines après, la radiologie est normale, et que 8 ans après, la biopsie par voie orale et par laparotomie, ne montrait plus d'anomalies caractéristiques de la maladie de WHIPPLE. Ces modifications histologiques, s'accompagnent de modifications biologiques comme le témoignent les dosages suivis des graisses dans les selles.

- Il est difficile de conclure. Les corticoïdes semblent donner des rémissions de quelques mois ou de quelques années; mais l'on sait que la maladie connaît également des rémissions spontanées. Les cas cités avec retour à la normale des images et du syndrome biologique incitent à prescrire tôt les corticoïdes; leurs résultats sont plus durables que ceux obtenus par les antibiotiques, la Vitaminothérapie, la psychothérapie, le régime sans gluten. Ils ont en outre l'avantage, d'améliorer l'appétit de ces malades; de leur donner un gain de poids et d'agir sur les polysérines.

- Il est impossible de dire quel est le corticocide à employer et sa dose, de savoir, si le résultat dépend du stade de la maladie, stade réversible ou stade irréversible, s'il vaut mieux employer de fortes doses ou donner des doses larvées.

L'EXITUS

GEFFROY et LAUMONIER en 1959, étaient frappés par la confusion que présentait leur malade lors de l'évolution terminale et rapprochaient cet état confusionnel de ceux que l'on rencontre dans l'encéphalopathie porto-cave.

Nous avons vu que 1/3 des malades atteints de WHIPPLE présentaient des troubles de caractère : irritabilité, sensibilité exagérée, affections mentales du groupe schizophrénie.

Nous retrouvons également, que le malade de SCOTT et HOSIE en 1955 présentait des troubles psychiques à type de confusion et de désorientation, que le malade de RUSSO était confus la nuit, et irritable, que le malade de GAGNE en 1950 était mort également en état de confusion mentale.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Ce sont les caractères trouvés à l'anatomie pathologique qui ont permis d'isoler la maladie du cadre des autres stéatorrhées.

MACROSCOPIQUEMENT

1°) - Le Grêle présente une muqueuse turgescente avec des villosités considérablement épaissies, apparaissant sous forme de petits nodules, punctiformes, jaunâtres, brillants, donnant à cette muqueuse jéjunale, un aspect perlé.

Ces modifications sont surtout nettes, dans le duodénum et le jéjunum et s'atténuent progressivement dans l'Iléon.

2°) - La surface du Mésentère est épaissie, bosselée par de nombreux ganglions mésentériques. Ces derniers sont hyperplasiés, fermes, jaunâtres, formant parfois des grappes et laissant échapper à la coupe une substance huileuse.

Les voies lymphatiques mésentériques sont souvent dilatées et visibles.

3°) - Dans 60 % des cas, on observe une hyperplasie des ganglions périphériques (axillaires, cervicaux, inguinaux). Ils sont en général petits (5 mm de diamètre) fermes, mobiles sur les plans profonds.

4°) - Dans 50 % des cas, une séreuse est atteinte, péricarde, plèvre, le plus souvent, les valvules aortiques ou mitrales sont le siège d'une endocardite verruqueuse.

HISTOLOGIE

1°) - Le Grêle

Toutes les tuniques sont atteintes, mais principalement la muqueuse et la sous-muqueuse. Elles sont épaissies par la présence de nombreux et grands macrophages mononuclés et spumeux, et par une dilatation

marquée des lymphatiques.

WHIPPLE constate que la substance spumeuse de ces macrophages, ne se colore pas à l'acide osmique et il ne la considère pas comme une substance graisseuse.

Mais les auteurs suivants, frappés par l'abondance des corps gras situés dans les ganglions mésentériques, considèrent cette substance comme de nature lipidique.

BLACK-SCHAFFER-HENDRIX et HANDLER en 1948, montrent par de multiples contrôles, que cette substance spumeuse, ne prend pas la coloration du Soudan IV, de l'acide osmique, du Nil Bleu, mais que par contre elle se colore d'une façon marquée par l'Acide Périodique de Schiff (P A S) suivant la réaction de Mac Manus, qu'elle est donc une substance P A S positive, de nature glycoprotidique, vraisemblablement. SIERACKI en 1953, décrit les anomalies cytoplasmiques de ces cellules spumeuses : celles mononuclées de grandes formes, à noyau riche en chromatine, à cytoplasme faiblement éosinophilique et contenant de petites particules donnant à la cellule son aspect spumeux. Il constate que la substance intracytoplasmique n'est pas soudanophile, mais P A S positive et attire souvent l'attention sur la disposition de cette substance P A S positive, qui se présente soit sous forme d'amas irrégulier, soit sous forme de fines particules falciformes, de 2 à 3 dans leur plus grande dimension.

Ces amas irréguliers et ces particules falciformes, pouvant être extra-cellulaires ou intracellulaires, d'où le nom donné aux cellules mononuclées de "Cellules à particules falciformes" (Cellules S.P.C.).

En 1960, HAUBRICH-WATSON et SIERACKI poursuivent leur étude au Microscope électronique et confirment ces faits.

2°) - Les ganglions mésentériques

Leur architecture est le plus souvent modifiée.

Les sinus lymphoïdes sont très élargis et donnent au ganglion une image de "Gruyère". Ces sinus dilatés sont remplis de graisses neutres et d'acides gras, comme le montre la coloration du Soudan IV.

A la périphérie de ces sinus, on distingue des macrophages, qui prennent également les colorants des graisses, mais dans lesquels on trouve de fines particules à réaction P A S positive : la substance médullaire est comprimée et elle offre par places l'aspect d'un tissu de granulations avec prolifération surtout des cellules réticulaires et des fibroblastes.

Selon FOROUHAR, suivant la prédominance des lésions, on peut être amené à distinguer 3 formes principales de ganglions mésentériques :

1° Les ganglions d'aspect catarrhal

2° Les ganglions à structure lacunaire

3° Les ganglions dans lesquels prédominent l'hyperplasie et l'hyalinose des éléments réticulaires.

1° - Les ganglions d'aspect catarrhal

Ces ganglions sont peu fréquents et de petite dimension.

La capsule est légèrement épaissie, formée d'un tissu fibreux infiltré de lymphocytes et de plasmocytes.

La structure folliculaire est complètement effacée et les éléments des cordons médullaires sont dissociés par un oedème pauvre en protéines.

Les sinus sont légèrement dilatés. Ils contiennent des histiocytes et des plasmocytes. La plupart de ces cellules sont P A S positives. Le peu d'altération de ces ganglions, fait penser, qu'ils constituent le stade de début de l'atteinte des ganglions mésentériques.

2° - Les ganglions à structure lacunaire

Ces ganglions sont de plus grande taille que les précédents, ce sont ceux que l'on rencontre le plus fréquemment dans la maladie de WHIPPLE, ils représentent l'aspect le plus connu.

La capsule est très épaisse, fibreuse, infiltrée de lymphocytes et de plasmocytes.

Les sinus sont élargis ou dilatés en véritables lacunes. Le contenu est lipidique ou comporte un mélange de lipides et de protides.

Les cordons médullaires qui bordent les sinus, sont réduits à l'état de cloisons et contiennent des cellules spumeuses de différentes sortes.

Certaines sont volumineuses à noyau finement structuré plus ou moins chiffonné, semblable à ceux de type histiocytaire : leur protoplasme est bourré de fines granulations lipidiques ou lipido-protéiques. Elles sont susceptibles de desquamer dans les sinus. D'autres cellules spumeuses plus petites, à protoplasme basophile, contiennent des substances P A S positives.

Enfin il en est qui sont bourrées de vacuoles et contiennent à la fois des lipides et une substance P A S positive.

On rencontre également dans les parois des cellules géantes à noyau multiple, à protoplasme abondant et dont le contenu est tantôt lipidique, tantôt à substance P A S positive, ou bien mixte.

3° - Les ganglions avec hyperplasie réticulaire et hyalinose

La structure ganglionnaire est disparue. Les cordons sont épaissis et constitués de cellules réticulaires hyperplasiées, serrées les unes contre les autres, les sinus sont comblés par la prolifération des cellules endothéliales, ce qui donne l'aspect histologique de cordons cellulaires pleins.

Tous ces éléments ont des noyaux relativement clairs, assez finement dessinés, leur protoplasme est plus ou moins abondant. Enfin, entre toutes ces cellules, on note une substance hyaline abondante, qui augmente progressivement et arrive à étouffer les éléments cellulaires.

Tous les aspects histologiques qui viennent d'être décrits, s'observent dans les ganglions mésentériques. Mais on trouve particulièrement les formes scléreuses à la racine du mésentère. A ce niveau, on observe souvent une transformation du tissu adipeux en un granulome riche en cellules histiocytaires et évoluant vers la hyalinose.

3°) - Les ganglions périphériques

Les adénopathies périphériques n'avaient tout d'abord pas attiré l'attention, bien que le cas de WHIPPLE en comporte. Elles sont fréquentes (60 % des cas environ); précoces, apparaissant bien avant le syndrome intestinal; situées dans un certain nombre de territoires : axillaires, inguinaux, épitrochléens, trachéo-bronchiques.

Ce n'est qu'en 1955 que PUITL et TESLUK font le diagnostic de maladie de WHIPPLE en prélevant une adénopathie périphérique et en constatant la présence de macrophages à substance P A S positive, ils en concluent que l'image est assez spécifique pour porter le diagnostic de maladie de WHIPPLE.

Mais STORY et SAGILD pratiquent la biopsie d'un ganglion inguinal et ne trouvent pas de cellules à substance P A S positive.

Que faut-il en penser ?

FOROUHAR en 1957, RUTISHAUSER et BORER, ont montré que l'aspect histologique des lésions varie avec l'âge des lésions.

AU STADE INITIAL

Au stade initial d'hyperplasie diffuse du ganglion, où la structure folliculaire est effacée, les granulations apparaissent dans un certain nombre seulement d'histiocytes et de plasmocytes.

AU STADE SUIVANT

Au stade suivant (adénite catarrhale pour FICOUHAR) presque tous les histiocytes et plasmocytes, ont un protoplasme contenant une substance P A S positive.

AU STADE ULTIME

Au stade ultime, d'hyalinose des cellules réticulaires, les cellules P A S positives deviennent moins nombreuses, puis survient la fibrose.

Il faut donc penser, que plus un ganglion périphérique est pris précocement et plus il a de chance de contenir des cellules à substance P A S positive.

On note qu'à aucun moment, ne sont signalés des dépôts lipidiques dans les ganglions périphériques.

4°) - Les Séreuses

La Plèvre est le plus souvent atteinte. Dans ce cas elle est épaissie, parsemée de lymphoplasmodocytes et de cellules histiocytaires P A S positive, que l'on peut retrouver en petit nombre dans les alvéoles pulmonaires.

Le Péricarde

Le Péricarde peut également être touché; l'Endocarde lui-même où les valvules épaissies contiennent alors des macrophages P A S positive.

5°) - Les Autres Organes

Les cellules de KUPFFER du foie peuvent contenir une substance P A S positive.

Le rein également.

La microglie du cerveau.

La rate.

Le tissu adipeux :

Tissu adipeux de la racine du mésentère, tissu adipeux rétropéritonéal, médiastinal, axillaire, inguinal et sous cutané; en résumé le tissu adipeux dans son ensemble peut montrer une prolifération réticuloendothéliale avec présence de cellules géantes. Tous ces éléments sont P A S positifs.

L'évolution se fait ensuite vers la hyalinose et la substance P A S devient de moins en moins abondante.

En résumé, le diagnostic de la maladie de WHIPPLE se fait sur les constatations histologiques suivantes :

- 1°) L'aspect épaissi du grêle, contenant de nombreuses cellules spumeuses à substance P A S positive.
- 2°) L'aspect des ganglions mésentériques présentant des sinus considérablement dilatés à contenu lipide et des cloisons riches en cellules spumeuses soudanophiles et P A S positives.
- 3°) L'aspect des ganglions périphériques, ne contenant pas de substance lipidique, mais des cellules P A S + à un stade précoce de la maladie, dans un premier stade évoluant ultérieurement vers la hyalinose avec diminution des cellules à substance P A S +.

D I A G N O S T I C

DIAGNOSTIC POSITIF

Toute diarrhée avec stéatorrhée, précédée de manifestations articulaires, doit, faire évoquer une maladie de WHIPPLE et pratiquer une biopsie par sonde jéjunale, qui affirme le diagnostic en montrant à l'histologie, des macrophages à substance P A S positive.

D'autre part, toute diarrhée, ne faisant pas sa preuve et s'accompagnant d'un amaigrissement important, d'une masse abdominale, d'une pigmentation cutanée et surtout d'adénopathies périphériques, doit suggérer le diagnostic de la maladie de WHIPPLE et faire pratiquer une biopsie périphérique, qui peut permettre un diagnostic précoce, en montrant des cellules à substance P A S positive.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1°) LA MALADIE D'ADDISON

Elle peut être évoquée devant la pigmentation cutanée, l'hypotension, l'asthénie; mais, ce diagnostic est écarté devant l'absence de syndrome humoral addisonien et la stéatorrhée.

2°) DEVANT UNE DIARRHÉE REBELLE

Les examens paracliniques permettent d'éliminer un certain nombre d'affections :

A) - LA RECTOSCOPIE élimine :

- un cancer rectosigmoïdien
- une rectocolite hémorragique
- surtout, une recto colite amibienne.

B) LE LAVEMENT BARYTE élimine :

- un cancer colique droit, moins sténosant mais plus diarrhéique que le cancer colique gauche.
- une tuberculose iléo-caecale.

C) LE TRANSIT BARYTE élimine :

- surtout une iléite terminale (Maladie de Crohn) qui donne à la muqueuse termino-iléale, un aspect en "pavés de rue" ou un aspect de "ficelle" avec un défilé mince irrégulier et tortueux.

D) L'EXAMEN PARASITOLOGIQUE DES SELLES élimine :

- une amibiase
- une lambliaze

E) LA RADIOGRAPHIE DU CADRE DUODENAL élimine :

- un cancer du pancréas
- une pancréatite chronique calcifiante.

mais ce sont surtout LES SPRUES qui seront le plus souvent évoquées : non pas tant la Sprue tropicale dont on connaît le caractère endémique et géographique, que la Sprue Nostras.

LA SPRUE NOSTRAS se caractérise cliniquement par :

- 1° La stomatite avec Glossite, pratiquement absente dans la maladie de WHIPPLE.
- 2° L'anémie hyperchrome et mégalo-blastique - retrouvée une seule fois dans la maladie de WHIPPLE.
- 3° La constance du syndrome de malabsorption tant biologique : avec malabsorption de la Vitamine A, du glucose per os que radio-logiquement Hypotonicité, segmentation, floculation de la baryte.
- 4° L'efficacité de l'hépatothérapie et de l'acide folique.

- 5° Par un signe négatif : l'absence d'adénopathies périphériques.
- 6° Enfin, la jéjuno biopsie par sonde, montre une muqueuse de type atrophique.

LES SPRUES SYMPTOMATIQUES

Certaines Sprues Symptomatiques sont provoquées :

A) par atteinte des ganglions périphériques :

1° Le Tabès Mésaraïque, réalisé par une tuberculose ganglionnaire mésentérique, se rencontre surtout chez l'enfant et dans certaines races (Nord Africains). Il s'accompagne de stéatorrhée, d'une impressionnante atteinte de l'état général, mais d'une température élevée et d'une cuti positive.

2° La maladie de Benier Boeck Schaumann.

3° La lymphosarcomatose intestinale.

4° L'envahissement néoplasique.

B) par une atteinte du mésentère :

- le granulome mésentérique

- la liposclérose.

En fait, aucun symptôme clinique ou nosologique ne permet de distinguer l'une quelconque de ces stéatorrhées d'une maladie de WHIPPLE. Seule la biopsie jéjunale par sonde ou par laparotomie permet ce diagnostic.

P A T H O G E N I E

Après WHIPPLE, qui le premier en 1907, essayait d'expliquer la maladie qu'il venait de décrire, nombreuses furent les théories émises, révélant ainsi l'incertitude qui règne encore au sujet de la pathogénie de cette affection.

Trois tendances peuvent se dégager :

- les partisans de l'obstruction mécanique.
- les tenants de l'affection localisée ou de la lipodystrophie intestinale.
- les partisans de l'affection généralisée ou de l'affection de système.

I° Maladie de WHIPPLE et Obstruction mécanique

La Maladie de WHIPPLE est due à un berrage du canal thoracique ou des ganglions mésentériques. JARCHO émettait cette hypothèse en 1936, suivi par HILL en 1936, NEUMANN et POPPER en 1947, ROSEN et CHAPNICK en 1948.

Depuis les travaux de BLALOCK, de REICHERT et MATHES, cette hypothèse est abandonnée car : la ligature du canal thoracique n'entraîne pas une maladie de Whipple et lors des vérifications anatomiques de maladies de Whipple, on n'a pas retrouvé d'obstruction du canal thoracique.

II° Maladie de WHIPPLE. Affection localisée. Lipodystrophie intestinale

La maladie de Whipple est une affection intestinale d'origine exogène, due à un trouble d'absorption.

Toutes les phases du métabolisme des lipides ont servi de point de départ à des théories :

WHIPPLE pensait que les lipides absorbés pouvaient contenir une substance toxique.

GAETNER en 1937 parle d'altération physique des graisses et KORSCH en 1938, d'une altération chimique.

KLOOS en 1939, REINHART et WILSON en 1939, ESCUDERO en 1945 pensent qu'il pourrait s'agir d'une accélération de la résorption ou de l'excrétion des lipides.

APPERLY et COPLEY en 1945 émettent l'hypothèse qu'un défaut de resynthèse des graisses provoquerait une rétention d'acides gras, qui provoquerait à son tour une réaction inflammatoire, puis la fibrose.

Toutes ces théories localisent à l'intestin, l'atteinte initiale de la maladie de Whipple. Il est difficile, à l'heure actuelle, de pouvoir confirmer ces faits; le métabolisme des lipides n'est pas encore parfaitement éclairci. Cependant, il est un fait troublant : STYKER en 1941, FRAZER, puis BORER en 1960, font ingérer à des lapins de l'huile de paraffine et obtiennent, suivant le temps d'absorption des lésions intestinales reproduisant la maladie de Whipple.

III° maladie de WHIPPLE. Affection généralisée

La maladie de Whipple est avant tout une collagénose, une maladie endocrine ou une réticulose.

I°)° COLLAGENOCSE

Pour PETERSON et KAMPMEIER, PLUMMER, la maladie de WHIPPLE est une collagénose.

Les polyarthrites prolongées avec fièvre et parfois avec images radiologiques, semblables à celles de la Polyarthrite chronique évolutive, les adénopathies périphériques, les localisations pleu-

rales et péricardiques fréquentes, et l'efficacité de la corticothérapie plaident en cette faveur.

Mais aussi séduisante que paraisse cette hypothèse, elle n'explique pas la présence des macrophages à substance P A S positive dans cette collagénose et dans le lupus érythémateux disséminé ou dans la sclérodermie il n'en n'a pas été retrouvés jusque là.

2°) MALADIE DES GLANDES ENDOCRINES

L'Asthénie, l'hypotension, la pigmentation cutanée, font évoquer une maladie d'ADDISON; le dosage des 17 cétostéroïdes montre bien une insuffisance surrénale dans la maladie de Whipple. Mais en fait, cette insuffisance surrénale est probablement secondaire à la dénutrition, comme on le constate dans d'autres diarrhées par malabsorption et dans la maladie de Whipple, le syndrome humoral addisonien est absent.

Dans deux cas, de maladie de Whipple, dont celui de GAGNE, il a été trouvé des lésions de l'hypophyse; de nombreuses et complètes autopsies pratiquées jusque là, n'ont pas révélé de lésions des glandes endocrines.

3°) MALADIE DU SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL

En 1955, PUITE et TESLUC, montrent la diffusion des lésions et insistent sur l'atteinte des ganglions mésentériques.

En 1957, DICK et l'Ecole Gènevoise, retiennent l'aspect de réticulo-endothéliose de leurs trois cas : ils notent que les lésions touchent les ganglions mésentériques, mais également, le mésentère, les ganglions périphériques, le tissu adipeux périganglionnaire et les nodules sous cutanés.

En 1960, GEFROY et LAUMONIER insistent également sur la prolifération réticulo-endothéliale qu'ils rencontrent dans le cas qu'ils

publient.

Ainsi la maladie de WHIPPLE pourrait être une réticulo-endothéliose.

Pour les partisans de l'affection généralisée, la maladie de WHIPPLE serait une réticulo-endothéliose primitive, voisine de la maladie de HODGKIN à forme abdominale, de la tuberculose intestinale des lymphosarcomes intestinaux.

Mais d'autres auteurs pensent que cette réticulo-endothéliose pourrait également être secondaire à l'absorption de métabolites anormaux qui provoqueraient une hyperplasie du système réticulo-endothélial. Frappés par le fait que le taux des mucoprotéines est trouvé élevé, lors des maladies de Whipple, (STORY et SAGILD, GROSS et Coll., PUITE) et que la substance P A S positive serait une glycoprotéine voisine du mucus intestinal, CHRISTIE et GALTON, UPTON, CASSELMAN, REVENO, pensent que ce métabolite anormal, pourrait être de la Mucine intestinale.

ACTUELLEMENT

GEFFROY-LAUMONIER, BERNIER et LAMBLING, rapprochent la maladie de WHIPPLE de "l'entéropathie exsudative protéinique de GORDON" dans laquelle "l'hypoprotéïnémie n'est pas due à une carence alimentaire ou à un trouble de l'absorption des acides aminés dans l'intestin grêle, mais au contraire à une perte de protéines synthétisées normalement" (VESIN et Coll.).

Malgré ces faits, il reste à résoudre la question :

Est-ce l'entéropathie qui provoque la réticulose ?

Ou bien est-ce la réticulo-endothéliose primitive qui provoque l'entéropathie ?

Le problème reste entier pour le moment.

III - CONCLUSION

-:-:-:-:-

Nous présentons le cas d'un homme de 34 ans, atteint de diarrhée chronique, précédée depuis 10 ans par des arthralgies diffuses.

Cette diarrhée, de 10 à 15 selles à prédominance nocturne s'accompagnait de douleurs abdominales, d'amaigrissement extrême, d'une asthénie confinant le malade au lit avec hypotension et pigmentation cutanée.

Une crise de tétanie fut observée montrant l'état de dénutrition de notre malade.

Les examens biologiques montraient principalement une anémie hypochrome à 1.800.000 et une hypoprotidémie; ils éliminaient une maladie parasitaire. La radiologie nous permit d'éliminer une maladie de Crohn, une tuberculose intestinale.

Le diagnostic le plus plausible semblait être celui d'une Sprue et dans le cadre des Sprues notre attention était attirée par la maladie de WHIPPLE.

La laparotomie permit la biopsie d'un fragment jéjunale et d'un ganglion mésentérique qui confirma le diagnostic clinique.

Le malade traité par la Delta-Cortisone (40 mg), transfusion, équilibration électrolytique, obtint une rémission qui persiste actuellement après huit mois.

Nous avons revu récemment le malade et nous avons constaté qu'en période de rémission, la stéatorrhée était à un taux normal et que les épreuves d'absorption en particulier l'épreuve à la trioléine marquée à l'iode I3I, n'étaient pas perturbées. Le malade

est actuellement traité par de faibles doses de delta-cortisone.

Nous avons fait une revue de la littérature comportant 134 cas.

Cliniquement. La maladie de Whipple débute par des arthralgies précédant de 3 ou 4 ans, et parfois plus le syndrome abdominal et par des adénopathies périphériques dont l'apparition serait également précoce.

Elle se présente comme un Syndrôme abdominal avec diarrhée graisseuse de 10 à 15 selles à prédominance nocturne, avec des douleurs abdominales paraombilicales ou du creux épigastrique parfois est perçue une masse de l'hypocondre droit. A ce syndrome abdominal s'adjoint un syndrome de dénutrition avec amaigrissement extrême, asthénie, hypotension et pigmentation cutanée, parfois ascite et œdème des membres inférieurs, rarement des crises de tétanie.

Un tel tableau fait rechercher la présence d'adénopathies périphériques dont la biopsie permet le diagnostic.

Biologie. Elle confirme l'anémie habituellement hypochrome avec vitesse de sédimentation moyennement accélérée.

Elle permet de rechercher la stéatorrhée et la créatorrhée.

Les épreuves d'absorption intestinale explorent les protides par l'épreuve au Polyvinylpyrrolidone marqué à l'Iode I3I (P.V.P.) ou par l'épreuve à la Sérum-albumine marquée à l'Iode I3I. Les lipides peuvent être explorés par l'épreuve à la Trioléine marquée à l'Iode I3I.

Ces épreuves montrent l'excrétion protido-lipidique de cette entéropathie. Les glucides sont explorés le plus souvent par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale qui montre une courbe généralement aplatie.

Les 17 cétostéroïdes abaissés témoignent d'une insuffisance sur-rénale secondaire.

La Radiologie. Elle montre des signes fonctionnels : floculation de la baryte, épaissement des plis, retard du transit.

L'anatomie pathologique. Elle confirme le diagnostic en montrant principalement des macrophages contenant une substance P A S positive, dans le chorion jéjunal, dans les ganglions périphériques où la présence de graisses peut provoquer de véritables kystes, et dans les adénopathies périphériques.

Elle montre également l'hyperplasie du système réticulo endothélial.

L'Evolution. Elle s'échelonne sur une période allant de 3 ans à 10 ans. Elle est entrecoupée de rémissions spontanées ou thérapeutiques.

Le Traitement par les corticoïdes soulage le malade, abrège les poussées et permettrait la restitution des lésions en cas de traitement précoce.

L'Etiologie

L'étiologie est encore obscure. Cependant l'attention est attirée par l'hyperplasie du système réticulo endothélial.

Pour les uns, la maladie de Whipple serait une maladie du système réticulo-endothélial à forme intestinale.

Pour les autres, il s'agit d'une entéropathie avec réticulo-endothéliose secondaire.

Deux voies de recherches permettront sans doute d'identifier la pathogénie de cette affection :

L'identification de la substance P A S positive, son origine, son rôle dans cette entéropathie.



L'exploration de cette entéropathie que les auteurs français rapprochent actuellement, de l'entéropathie exsudative hypo-protéinique de Gordon et définissent "Entéropathie exsudative protido-lipidique à localisation mésentérique préférentielle" (GEFFROY).

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen,

Monsieur le Professeur Ch. DEBRAY

Monsieur le Professeur BINET

VU, le Recteur,

J. ROCHE

IV - BIBLIOGRAPHIE

-:-:-:-:-

- ALBERTINI B. - Contribution morphologique et clinique à l'étude de la maladie de WHIPPLE. Arch. Ital. Mal. App. Dig. 1952, 18, 195-215.
- AMMANN R. - La pathogénie de la maladie de WHIPPLE. Bibl. gastro-enterol. Suppl. Gastroenterologia, 1960, N° 2, IIC-II6 (Bibliogr.) Résumé Franç..
- AMSTERDAM H. et GRAYZEL D. - Intestinal lipodystrophy (lipophagia granulomatosis or WHIPPLE's disease) (Am. J. M. Sc. 1945, 210, 605).
- APATENKO A.K. - La lipodystrophie intestinale (maladie de Whipple). Klinitcheskaja Med. (Moscou), 1958, 36, N° 10, 94-98, 5 Fig. (Bibliogr.).
- APPERLY F. et COPLEY E. - WHIPPLE'S disease (lipophagia granulomatosis) (Gastro-enterology, 1943, 1, 461).
- AVERY JONES F. et PAULLEY J.W. - Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease) Lancet 1949, 256 (1), 214-216.
- BASSIER A. - Deux cas de la maladie de WHIPPLE. Am. J. Dig. Dis. Juil. 1954, 21, N° 7, 178-179 (Bibliogr.).
- BERNIER J.J. et Coll. - Etude métabolique d'un cas de maladie de Whipple. B.M. Soc. Med. Hôp. Paris, 18-25, 1960, 76, N° 11, 12, 425-451, 7 Fig. (Bibliogr.).
- BLACK-SCHAFFER B. - Tinctoral demonstration of glycoprotein in Whipple's disease - Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1949, 72, 225-227.
- BLALOCK A., ROBINSON C.S., CUNNINGHAM R.S. et GRAY M.E. - Experimental studies on lymphatic blockage. Arch. Surg. 1937, 34, 1049-1071.
- BOELS W. et TVERDY G. - Anatomopathologie de l'intestin grêle dans les diarrhées graisseuses idiopathiques. Arch. Gastroenterol. Belg. 1950, suppl. I, Juin, pp. 481-505.
- BORER F. - Contribution à l'étude expérimentale de la maladie de Whipple par administration quotidienne d'huile de paraffine à des lapins. Rev. Franç. et Clin. Biol. Janvier 1960 (5, N° 1, 47-57, 8 Fig.)(Bibliogr.).
- BRODOFF M., HOFFMAN W.A. et al. - La lipodystrophie intestinale (maladie de Whipple) J.A.M.A. 12 Sept. 1959, 171, N° 2, 154-157 (Bibliogr.).

- BRUNI R. et MASSIMO L. - Un cas très rare de maladie de Whipple chez l'enfant. *Minerva ped.* 22 Sept. 1959, II, N° 38, 935-943, 9 Fig. (Bibliographie) (Rés. Franç.).
- CASSELLAN W. - Histochemical technique (I vol. Londres, 1959, Methuen et C° ed.).
- CHAPNICK H. - Idiopathic steatorrhea (*Ann. Int. Med.* 1948, 29, 549-558).
- CHEARS W.C. Jr. et Coll. - La maladie de Whipple. *Revue de 12 malades d'un même service.* *Am. J. Med.* Fév. 1961, 30, N° 2, 226-234.
- CHRISTIE A.C. et GALTON D.A.G. - Décès par maladie de WHIPPLE - diagnostic ante-mortem. *J. Path. and Bact.* 1952, 64, 351-366.
- CLEMMENSEN J. - Steatorrhea arthro-pericarditica (mesenteric chyladenectasis) review and report of case (*Acta Med. Scandinav.* 1945, 121, 495.)
- COHEN A.S., SCHIMMEL E.M., HOLT P.R. et USSELBACHER K.J. - Anomalies au microscope électronique dans la maladie de Whipple. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* Novembre 1960, 105, N° 2, 411-414 Bibliogr.
- CRANE J. et AGUILAR M.J. - Lymphagite oblitérante du mésentère dans une maladie de Whipple. *Gastroenterology*, Mars 1957, 32, N° 3, 513-527, 15 Fig. Bibliogr.
- DEBRAY Ch., ANDRE J. et TARTE P. - La lipodystrophie intestinale (syndrome de Whipple). *Paris Méd.* 12-19 Mai 1951, 41, N° 18-19, 262.
- DICK P. - Trois cas de maladie de Whipple. *Gastroenterologia*, 1957, 88, N° 3-4, 172-213, 14 Fig.
- DONIACH et SHINER - Duodenal et jejunal biopsies. II Histology *Gastroenterology* 33, 71, 1957.
- DELORC P. et GASTARD J. - Maladie de Whipple sans stéatorrhée. *Arch. Mal. App. Dig.* Mai 1961, 50, N° 5, 525-529.
- ECONOMIDES H. - Lipodystrophie intestinale (maladie de Whipple) *Proc. Roy. Soc. Med.* Avr. 1959, 52, N° 4, 310-311.
- ENGLAND M.T., FRANCH J.M. et RAWSON A.B. - Traitement antibiotique de la diarrhée dans la maladie de Whipple. *Gastroenterology*, Août 1960, 39, N° 2, 219-233.
- ESCUDERO P., MOSTO D. et LANDABURE P. - Lipodistrofia intestinal de Whipple (*Arch. Soc. Argent. Anat. Norm. Pat.* 1945, 7, 139).
- EYLER W.R. et DOUB H.P. - Manifestations radiologiques extra-intestinales de lipodystrophie intestinale - *J.A.M.A.*, 18 Février 1956, 160, N° 7, 534-536.

- FARNAN P. - The systemic lesions of Whipple's disease
(J. Clin. Path. 1958, II, 382).
- FAVARGER P. et GERLACH J. - Etudes in vitro des conditions de
resynthèse des triglycérides dans la muqueuse intestinale.
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biolog. 1957, 2, 44.
- FERNANDEZ-LUNA D. et LATIENDA R. - Lipodistrofia generalizada
Rev. Ass. Med. Argent. 1948, 62, 590.
- FISHER E. et WHITMAN J. - Whipple's disease : report of case
apparently cured and discussion of the histochemical features
(Cleveland Clin. Quart. 1954, 21, 213).
- FOROUHAR B. - La réticulo-endothéliose de la maladie de Whipple
(Anat. Patho. 1957, 2, 402).
- FRAZER A. - Le système d'absorption des graisses. Bull. Soc. Ch.
Bio. 1951, 33, 961.
- GAGNE Fr. - Maladie de Whipple. Présentation d'un cas associé à
une lésion hypophysaire. Laval Méd. Mai 1953, 18, N° 5, 588-600.
- GEFFROY Y., LAUMONIER R. et Al. - Maladie de Whipple. Première
observation française. Arch. Mal. App. Dig. Av. 1960, 49, N° 4
353-370.
- GROSS J.B., VOLLANGER E.E. et Al. - Maladie de Whipple : relation
de 4 cas, dont 2 chez des frères; observations sur la physio-
pathologie, le diagnostic et le traitement. Gastroenterology,
Janvier 1959, 36, N° 1, 65-93.
- HARGROVE M.D. Jr. et Coll. - Lipodystrophie intestinale sans
diarrhée. J.A.M.A. 9 Juil. 1960, 173 N° 10, 1125-1128.
- HARGROVE M.D. Jr. et Coll. - La maladie de Whipple : 2 cas rappor-
tés avec biopsies intestinales (obtenues par tubage) avant
et après traitement. Gastroenterology, Nov. 1960, 39, N° 5,
619-624.
- HASS G. - Tissue reactions to natural oils and fractions thereof.
Arch. Path. 1938, 26, 956.
- HAUBRICH W.S., WATSON J.H.L. et SIERACKI J.C. - Un stigmat cyto-
logique de la maladie de Whipple "la S.P.C. Cell" (cellule
contenant des corpuscules falciformes.) Gastroenterology,
Oct. 1960, 39, N° 4, 454-468.
- HENDRIX J., BLACK-SCHAFFER B., WITHERS R. et HANDLER Ph. -
Lipodystrophie intestinale de Whipple : compte-rendu de 4
cas et discussion des facteurs pathogéniques possibles.
Arch. Inter. Med. Janvier 1950, 86, N° 1, 91-131.
- HUNTER R.C. Jr. et WARD J.R. - Lipodystrophie intestinale (maladie
de Whipple) traitée par l'ACTH et la cortisone. Relation de
cas. Am. J. Dig. Dis. Juil. 1957, 2, N° 7, 388-394.

- INGUSCIO L. - Lipodystrophie intestinale. Athena, 1952, 18, 315-318.
- JANOWITZ H.D., DRACHMAN S.R., WANG C.I. et ADLERSBERG D. - Observation d'un malade porteur d'une granulomatose lipophagique intestinale diagnostiquée pendant la vie. Proc. Am. Gastroenterol. 2, Mai 1952.
- JARCHO S. - Stéatorrhée avec lésions intestinales inhabituelles. Bull. Johns Hopkins Hosp. 1936, 59, 275-289.
- JONES F., PAULEY J. - Lipodystrophie intestinale. Lancet 5 Fév. 1949, 256, N° 6545, 214-216.
- JONES C.M., BENSON Jr. J.A. et ROQUE A.L. - Maladie de Whipple. Lipodystrophie intestinale. C.R. d'un cas en se référant particulièrement à des études histochimiques de biopsie et aux résultats thérapeutiques du traitement par les corticostéroïdes. New England. J. Med. 16 Av. 1953, 248, N° 16, 665-670.
- JORGENSEN K.S. - La lipogranulomatose intestinale (maladie de Whipple). Acta Chir. Scand. 31 Déc. 1954, 108, N° 4, 304-314.
- LARBRE F. - La maladie de Whipple (lipodystrophie intestinale) Pédiatrie, 1960, 47, N° 2, 233-235.
- LEPORE J.M. - Lipodystrophie intestinale de Whipple. Am. J. Med. Juil. 1954, 17, N° 1, 160-163.
- LEVRAT M. et GRANDMOTTET P. - Stéatorrhées. Encl. Med. Chir. Traité Estomac, Fasc. 9054 C 10 (5-1961).
- LUTON E.F. - Une cause possible de mort dans une maladie de Whipple Gastroenterology, Fév. 1952, 20, N° 2, 327-329.
- MADDOCKS I., RALSTON M. et WEIDEN S. - Observation d'une rémission consécutive à un traitement par une moutarde à l'azote dans un cas de maladie de Whipple. Gastroenterology. Oct. 1960, 39, N° 4, 497-501.
- MARTEL W. et HODGES F.J. - L'intestin grêle dans la maladie de Whipple. Am. J. Roentgenol. Av. 1959, 81, N° 4, 623-636.
- MENDES DE LEON C. et COENEGRACHT J. - Lipodystrophie intestinale Nederl. tijdschr. geneesk. 1952, 96, 560.
- OLIVER-PASCUAL E. et Coll. - Un cas de lipodystrophie intestinale avec lésion des ganglions mésentériques sous forme de granulomatose lipophagique. Rev. Espan. Enferm. Ap. Digest. Nutricion, 1947, 6, 213-226.
- PAULEY J.W. - Un cas de maladie de Whipple (lipodystrophie intestinale). Gastroenterology, Sept. 1952, 22, N° 1, 128-133.
- PALUMBO L.T. et RUGTIV G.M. - Lipodystrophie intestinale (maladie de Whipple). Arch. Surg. Av. 1951, 62, N° 4, 604-608.

- PEARSE H.L. - Maladie de Whipple ou lipodystrophie intestinale. Surgery, Juin 1942, II, N° 6, 906-911.
- PETERSON J.C. et KAMPMEIER R.H. - Lipodystrophie intestinale de Whipple. Sa relation avec la maladie rhumatismale. Am. J. Med. Sc. 1951, 221, 543-560.
- PLUMMER K., RUSSI S., HARRIS W.H. et CARAVATI C. - Granulome intestinal lipophagique. Etude clinique et pathologique de 34 cas. Arch. Inter. Med., 1950, 86, 280-310.
- PUITE R.H. et TESLUC H. - La maladie de Whipple. Am. J. Med. Sept. 1955, 19, N° 3, 383-400.
- RADDING J. et FIESE M.J. - La maladie de Whipple (lipodystrophie intestinale); revue de la littérature et relation d'un cas traité avec succès par l'A.C.T.H. et la cortisone. Ann. Int. Med. Novem. 1954, 41, N° 5, 1066-1075.
- RAVINA A. - Contributions récentes à l'étude de la lipodystrophie intestinale. Les rapports de celle-ci avec les maladies de l'adaptation. Pres. Med. 10 Févr. 1951, 59, N° 9, 165-168.
- REICHERT F. et MATHES M. - Experimental lymphedema of the intestinal tract and its relatives to regional cicatrizing enteritis. (Ann. Surg. 1936, 104, 601).
- REINHART L. et WILSON S. - Malabsorption of fat (intestinal lipodystrophy of Whipple). Am. J. Path. 1939, 15, 618.
- REVENO W.S. - Lipodystrophie intestinale (maladie de Whipple). New England. J. Med. 10 Août 1950, 243, N° 6, 216-220.
- RIEDERER J. - A propos de la lipodystrophie intestinale de Whipple, sa position particulière dans la sprue, ses rapports avec le rhumatisme et avec les maladies de thésaurisations. Deutsche Zschr. Verdauungs - Stoffwechselkr., 1956, 16, N° 5, 210-222.
- RITALA V. et HAPANEN L. - Lipodystrophie intestinale (Maladie de Whipple). Ann. Med. Int. Fenn. 1953, 42, N° 3, 221-239.
- ROSEN M. et ROSEN S. - Intestinal lipodystrophy of Whipple : report of a case and analysis of literature (Am. J. Path. 1947, 23, 443).
- ROWLANDS D.T. Jr. et LANDING B.H. - L'histiocytose du côlon chez l'enfant. Une forme analogue à celle observée dans la maladie de Whipple. Am. J. Path. Févr. 1960, 36, N° 2, 201-211.
- RUSSO F.R. - Maladie de Whipple; revue de la littérature et rapport de 2 cas. Arch. Inter. Med. 1952, 89, p. 600.
- RUTISHAUER E. et BORER F. - Cellules histiocytaires P A S positives dans la maladie de Whipple. Schweiz. Med. Wschr. 11 Avril 1959, N° 15, 397-400.

- RUTISHAUER E. et BORER F. - Aspects morphologiques dans la pathologie de l'intestin grêle. La maladie de Whipple. Biblio. gastroenterol. (suppl. Gastroenterologia), 1960, N° 2, 80-109.
- RUTISHAUER E., DEMOLE M. et MACH S. - Sprue par lipostase coeliaque. (Intestinal lipodystrophy, maladie de Whipple). Rev. Med. Suis. Rom. 25 Sept. 1948, 68, N° 9, 573-580.
- RUTISHAUER E. et de WECK A. - Réticulo-endothéliose cutanée dans la maladie de Whipple. Dermatologica, Sept. 1957, 115, N° 3, 358-373.
- SAILER S. et GANN R.J. - Granulomatose intestinale lipophagique Am. J. Digest. Dis. 1942, 9, 55-63.
- SCHAFFNER F. et SCHERBEL A.L. - La maladie de Whipple. Les glycoprotéines, lipoprotéines et autres études biochimiques avant et après traitement efficace par la cortisone. Gastroenterology, Juillet 1955, 29, N° 1, 109-119.
- SCHATZKI S.C. - La maladie de Whipple. Les signes radiologiques y compris ceux d'une rémission de huit ans. Radiology, Dec. 1960, 75, N° 6, 908-913.
- SCHUTZ P.J., BENNER W.H. et CHRISTIAN W.A. - Un cas de maladie de Whipple. Am. J. Med. Octobre 1949, 7, N° 4, 553-563.
- SCOTT P.W. et HOSIE R.T. - La maladie de Whipple. Arch. Of Int. Med. Août 1957, 100, N° 2, 280-282.
- SIERACKI J. - Whipple's disease. Observation on systemic involvement. I. Cytologic observations (Arch. Path. 1958, 66, 464.)
- SIERACKI J. et FINE G. - Whipple's disease. Observation on systemic involvement. II. Gross and histologie observations Arch. Path. 1959, 67, 81.
- STORY R.D. et SAGILD U. - Maladie de Whipple (lipodystrophie intestinale) et glycoprotéines sériques. J.A.M.A. 23 Mai 1953, 152, N° 4, 312-317.
- STYKER W. - Absorption of liquid petrolatum (mineral oil) from intestine : histologic and chemical study (Arch. Path. 1941, 31, 670).
- SUGARMAN M.H., BIGMAN O. et JARKOWSKI T.L. - Présentation d'un cas de maladie de Whipple chez une femme noire : diagnostic porté après biopsie jéjunale par voie perorale. J.A.M.A. 31 Décemb. 1960, 174, N° 18, 2192-2195.
- TEILUM G. - Allergic hyperglobulinosis and hyalinosi (paramyloidosis) in reticulo-endothelial system in Boeck's sarcoid and other conditions; morphological and immunity reaction. Am. J. Patho. 1948, 24, 389.

- TEILUM G. - Periodic acid-Schiff positive reticulo-endothelial cells producing glycoproteins (Am. J. Path. 1956, 32, 945).
- UPTON A.C. - Recherches histochimiques sur les lésions mésenchymateuses de la maladie de Whipple. Am. J. Clin. Path. 1952, 22, 755-764.
- VAN VACTOR H.D. et ROSENAK B.D. - Maladie de Whipple. Am. J. Dig. Dis. Août 1960, 5, N° 8, 739-750.
- VAUX D.M. - Chyladenectasis with steatorrhoea. J. Path. et Bact. 1943, 55, 93-96.
- VALLACE J.L. - Lipodystrophie intestinale. Texas J. Med. 1952, 48, 771.
- WANG C.I., JANOWITZ H.D. et ADLERSBERG D. - Lipodystrophic intestinale (maladie de Whipple) améliorée par les corticostéroïdes. Gastroenterology, Mars 1956, 30, N° 3, 475-488.
- WECK A. (de) - Réticulo-endothéliose cutanée dans la maladie de Whipple (lipodystrophia intestinalis). Dermatologica, Av. - Mai 1958, 116, N° 4-5, 300.
- WEINER R.G., GRADINGER M.C. et RATE R.G. - Traitement de la maladie de Whipple (lipodystrophie intestinale) par les hormones stéroïdes. Am. J. Gastroenterol. Janv. 1961, 35, N° 1; 23-29.
- WHIPPLE G.H. - Une maladie non encore décrite caractérisée anatomiquement par des dépôts de graisse et d'acides gras au niveau des tissus lymphatiques mésentériques et intestinaux. Bull. Johns Hopkins Hosp. 1907, 18, 382.
- WRZOLKOWA T. et SENK J. - Maladie de Whipple. Relation de cas. Polski Tygod. Lek. 1960, 15, N° 16, 598-602.
- ZAMPI G. et GRAEV M. - Problemi morfogenetici della lipodistrofia intestinale di Whipple sulla base di una rare osservazione in eta infantile. Arch. "de Vecchi" 1954, 22, 939.

